



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

ÉDITORIAL

Maladies pulmonaires rares : de l'adoption des maladies orphelines à la structuration de la filière de soins



Rare pulmonary diseases: From the adoption of orphan diseases to structured healthcare networks

Maladies « orphelines », maladies rares

Les maladies « orphelines » sont des maladies qui ne bénéficient pas d'une attention suffisante de la part de la société, et pour lesquelles il n'y a souvent pas de traitement [1]. Ces maladies n'ont pas constitué une priorité de la recherche par les firmes pharmaceutiques pour des raisons de rentabilité financière. Les personnes atteintes perçoivent un accès inéquitable au diagnostic et aux soins. Même si, à l'échelle mondiale, les maladies orphelines sont dans leur majorité d'origine infectieuse parasitaire (maladies tropicales négligées), affectant au moins un milliard de personnes dans le monde, en France les maladies orphelines sont rares.

Les maladies rares sont définies par une prévalence inférieure à une personne sur 2000 en Europe (ce qui représente environ 30 000 personnes atteintes en France) ou moins de 200 000 personnes atteintes aux États-Unis [1]. Cette définition fondée sur des éléments commerciaux correspond à la prévalence en dessous de laquelle le développement d'une innovation diagnostique ou thérapeutique n'était pas jugé rentable. Compte tenu de leur nombre, les maladies rares représentent collectivement un enjeu de santé publique. Ainsi, dans le seul domaine respiratoire (Tableau 1), les maladies pulmonaires rares concernaient 1,5 à 3 millions d'Européens, et 1,2 à 2,5 millions de Nord-Américains [1].

Les maladies rares sont caractérisées par une attente considérable de la part des personnes atteintes, qui se sentent encore trop souvent abandonnées par le système de santé, et qui attendent de leur médecin qu'il fasse le maximum pour leur prise en charge. Cependant, les médecins ne peuvent pas connaître chacune des 6 à 8000 maladies orphelines ou rares, et chacun en a le plus souvent une expérience

limitée. Les difficultés sont encore plus marquées pour les plus rares d'entre elles (maladies dites « ultra-rares ») [2].

Une prise en compte internationale

C'est pour répondre à cette attente croissante que des programmes de santé publique ont émergé depuis une dizaine d'années, en faveur des maladies rares dans les pays industrialisés, et des maladies tropicales négligées. Ainsi, des accords entre l'Organisation mondiale de la santé, des compagnies pharmaceutiques, et des gouvernements ont conduit par exemple à une meilleure prise en charge de la filariose lymphatique. En Europe et en Amérique du Nord, des progrès considérables ont été accomplis au cours de la dernière décennie dans l'organisation du diagnostic et dans la prise en charge des maladies rares [3], qui font maintenant l'objet d'une attention particulière dans presque toutes les spécialités. Un nombre croissant d'organisations internationales et de sites Internet (dont www.orpha.net) sont consacrés à l'éducation et à l'information. Des mesures financières incitatives ont été mises en place pour favoriser l'investissement de l'industrie pharmaceutique dans les maladies rares, malgré la taille limitée de la « population cible » [4]. Des registres ont été mis en place. Les groupes collaboratifs de recherche clinique jouent un rôle décisif [5]. Surtout, la recherche progresse malgré les difficultés inhérentes à l'épidémiologie, identifiant de nouvelles voies physiopathologiques, des mutations géniques dans le cas des maladies génétiques, et des pistes thérapeutiques [6–8].

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.10.725>

0761-8425/© 2014 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est publié en Open Access sous licence [CC BY-NC-ND](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Tableau 1 Principales maladies pulmonaires rares.*Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques*

Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques (principales)

Fibrose pulmonaire idiopathique
Pneumopathie interstitielle non spécifique
Bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle diffuse
Pneumopathie interstitielle desquamative
Pneumopathie organisée cryptogénique
Pneumopathie interstitielle aiguë

Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques plus rares

Pneumopathie interstitielle lymphoïde idiopathique
Fibroélastose pleuropulmonaire idiopathique
Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques inclassables

*Syndrome d'emphysème et fibrose pulmonaires combinés**Maladies pulmonaires hyperéosinophiliques*

Asthme hyperéosinophilique
Bronchiolite oblitérative hyperéosinophilique
Pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles
Pneumopathie aiguë idiopathique à éosinophiles
Syndrome hyperéosinophilique « idiopathique », variant lymphoïde ou myéloprolifératif
Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (ex. syndrome de Churg et Strauss)
Pneumopathies hyperéosinophiliques de cause déterminée (aiguës ou chroniques, iatrogéniques ou autres causes)

Aspergillose et autres mycoses broncho-pulmonaires allergiques

Lymphangioléiomyomatose

Lymphangioléiomyomatose sporadique
Lymphangioléiomyomatose associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville

Autres maladies kystiques multiples pulmonaires

Syndrome de Birt-Hogg-Dubé
Pneumothorax spontané familial
Pneumothorax isolé récidivant associé à une mutation du gène *FLCN* de la folliculine
Pneumopathies interstitielles
Syndrome de Gougerot-Sjögren, pneumopathie interstitielle lymphoïde
Pneumopathies d'hypersensibilité
Pneumopathie desquamative

Maladies de dépôts immunoglobuliniques

Maladies congénitales (malformation adénomatoïde kystique congénitale)

Varia

Papillomatose respiratoire
Métastases (sarcome notamment)
Infection par le VIH
Autres (ex : Syndrome de Cowden)

*Dyskinésies ciliaires primitives pulmonaires***Tableau 1** (Suite)*Pneumopathie organisée*

Pneumopathie organisée cryptogénique
Pneumopathie organisée de cause déterminée
Pneumopathie organisée de cause indéterminée mais survenant dans un contexte défini

Vascularites pulmonaires

Granulomatose avec polyangéite (Wegener)
Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (ex. syndrome de Churg et Strauss)
Autres vascularites (Behçet, Takayasu)

Bronchiolites et BPCO non tabagiques

Bronchiolites oblitérantes « constrictives » (non hyperéosinophiliques) avec trouble ventilatoire obstructif

BPCO non tabagiques

Syndromes hémorragiques alvéolaires

Polyangéite microscopique
Maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (syndrome de Goodpasture)
Hémorragie alvéolaire de cause déterminée
Hémorragie alvéolaire idiopathique

*Hypertension pulmonaire « disproportionnée » des maladies rares pulmonaires**Trachéopathies*

Syndrome de Mounier-Kuhn (trachéobronchomégalie)
Trachéopathie chondro-ostéoplasique
Trachéopathie de la granulomatose avec polyangéite (Wegener)
Polychondrite d'expression trachéobronchique
Trachéopathies idiopathiques ou autres

*Protéïnose alvéolaire**Télangiectasie hémorragique héréditaire avec malformations artérioveineuses pulmonaires (Maladie de Rendu-Osler)**Amylose et dépôts immunoglobuliniques*

non-amyloïdes bronchopulmonaires
Amylose bronchopulmonaire
Dépôts immunoglobuliniques non amyloïdes bronchopulmonaires

Pneumopathies interstitielles diffuses rares autres que celles citées ci-dessus

Pneumopathies interstitielles diffuses associées à des auto-anticorps rares
Pneumopathie interstitielle familiale
Pneumopathie d'hypersensibilité

Divers

Fibrose pleurale et médiastinale « en pont rétrosternal »
Pseudo-tumeurs inflammatoires graves
Maladies cutanées rares et atteinte pulmonaire
Endométriose pleuropulmonaire
Anthracofibrose bronchique
Syndromes lymphoprolifératifs pulmonaires primitifs
Lymphomes pulmonaires primitifs
Granulomatose lymphomatoïde, lymphomes angiocentriques

Les plans Maladies rares

En France, le Plan national Maladies rares 2004–2008, suivi d'un second Plan en 2010–2014, a représenté un modèle d'action publique en faveur de la prise en charge des maladies rares, avec pour objectif d'assurer un égal accès au diagnostic et aux soins. L'une des principales actions a été la labellisation ministérielle de 132 « centres de référence » en France pour une maladie ou un groupe de maladies rares. De plus, environ 500 « Centres de compétences » régionaux, coordonnés par les centres de référence et désignés par l'Agence régionale de santé assurent la prise en charge de proximité, et participent aux missions de soins, de recherche et d'information. Les centres de référence ont des missions de coordination des filières de diagnostic et de soins, d'amélioration des connaissances et des pratiques professionnelles, de coordination de la recherche clinique, sont l'interlocuteur des autorités administratives, et participent au conseil scientifique des associations de malades. Le centre de référence est donc à la fois un centre d'expertise et de recours structurant des compétences hospitalières spécialisées souvent pluridisciplinaires, pour une maladie ou un groupe de maladies, au service des patients, mais il est aussi un acteur au service des professionnels de santé, des pouvoirs publics et des organismes d'assurance maladie.

En 2014, des filières de soins pour les maladies rares ont été mises en place, regroupant plusieurs centres de référence, facilitant leur organisation en réseau, autour d'une spécialité médicale. Ainsi, dans le domaine respiratoire, la filière RespiFil a été créée autour du centre de référence pour les maladies pulmonaires rares de l'enfant (hôpital A.-Trousseau, Paris), du centre de référence pour les maladies pulmonaires rares de l'adulte (hôpital L.-Pradel, Lyon) et du centre de référence pour le syndrome d'Ondine (hôpital Robert-Debré, Paris). Des réseaux se mettent également en place au niveau européen. Un comité d'experts (European Union Committee of Experts on Rare Diseases, EUCERD) a été réuni au sein de la commission européenne, pour identifier des centres experts européens, mettre en place un réseau européen de référence, des registres de patients et des bases de données, un dépistage néonatal le cas échéant, et des indicateurs sur les plans et stratégies au niveau des pays [9].

L'adoption progressive des maladies « orphelines » pulmonaires

De plus en plus de maladies rares ne sont plus « orphelines ». Dans le domaine des maladies pulmonaires rares, c'est par exemple le cas de l'hypertension artérielle pulmonaire, dont la prise en charge et la recherche clinique en France, en réseau autour d'un centre de référence de renommée mondiale et avec un registre commun [10], constitue un modèle. D'autres maladies pulmonaires rares sont progressivement « adoptées », comme la lymphangioléiomyomatose ou la fibrose pulmonaire idiopathique. Ainsi, la lymphangioléiomyomatose a vu en l'espace de 20 ans des progrès majeurs [1,11], depuis la mise en évidence de mutations somatiques (du gène *TSC2*, parfois *TSC1*) à la démonstration

de l'efficacité du sirolimus et son autorisation dans cette indication dans plusieurs pays (États-Unis, Japon) ; cet essor a été en grande partie favorisé par l'association américaine de patientes (LAM Foundation) [12], illustrant le rôle croissant des associations de patient(e)s en particulier dans le domaine des maladies rares [13,14] : rôle d'entraide et d'information, d'augmentation de l'attention portée aux maladies, mais également de financement et de promotion de la recherche, de *lobbying* auprès des autorités de santé et de partenariat avec les centres de référence. Des alliances d'associations de patients se sont développées au niveau international (National Organisation for Rare Disorders, NORD, aux États-Unis, et European Organisation for Rare Diseases, EURORDIS, en Europe). Les patients s'approprient ainsi la maladie, pour certains avec un investissement personnel important les conduisant à devenir des « patients-experts » [15].

Exemple de la fibrose pulmonaire idiopathique : enjeu et perspectives

La fibrose pulmonaire idiopathique est une autre maladie pulmonaire rare dans laquelle des progrès majeurs ont été accomplis au cours des dernières années. L'enjeu est considérable, car la mortalité de la maladie non traitée est de l'ordre de 50 % à 3 ans à partir du diagnostic, et plusieurs milliers de patients sont atteints en France (plusieurs dizaines de milliers en Europe). Les modalités du diagnostic ont été précisées sur le plan international [16], prenant en compte l'apport décisif du scanner thoracique et permettant la réalisation d'essais thérapeutiques d'envergure. Deux médicaments permettent aujourd'hui de ralentir de moitié environ la progression jusque-là inéluctable de la maladie [17,18]. Des recommandations internationales, puis françaises, ont été réalisées par un ensemble de pneumologues de modes d'exercice variés [19]. Les comorbidités sont maintenant de mieux en mieux prises en compte. Les centres de compétences et centres spécialisés en France sont bien identifiés et mieux répartis sur le territoire. Les recherches en cours permettent d'espérer d'autres pistes thérapeutiques (nouveaux médicaments, combinaison thérapeutique) [20]. Comme le montrent les enquêtes menées auprès des patients et des pneumologues [21,22], les enjeux actuels au-delà des progrès déjà réalisés sont représentés par un diagnostic plus précoce [23], l'amélioration de la prise en charge globale de la maladie, la meilleure prise en compte des symptômes [24], et par des progrès concernant la filière de soins. Cette dernière passe par l'amélioration et la fluidité des collaborations entre le médecin traitant, le pneumologue traitant (hospitalier ou libéral), le centre spécialisé en maladies pulmonaires rares, le pharmacien, et tous les autres acteurs de la prise en charge.

En pratique

Les progrès de la recherche et l'amélioration de la prise en charge à rythme soutenu ont pour corollaire des difficultés croissantes pour les médecins pour se tenir informés des progrès, et les appliquer directement dans la pratique clinique – ce qui représente notre responsabilité première

vis-à-vis des patients. L'objectif de cette nouvelle série thématique de la *Revue des Maladies Respiratoires* à propos des maladies pulmonaires rares est de mettre à la disposition de chacun des revues générales sur des maladies dont le diagnostic ou la prise en charge ont été notablement modifiés au cours des dernières années. Ces articles sont délibérément orientés vers la pratique clinique, dans l'intérêt de nos patients.

Déclaration d'intérêts

V. Cottin mentionne avoir reçu des honoraires de la part des entreprises Actelion, Bayer, Boehringer Ingelheim, Gilead, GSK, Intermune, Roche, Sanofi et Biogen Idec.

J.-F. Cordier mentionne avoir reçu des honoraires de la part des entreprises Boehringer Ingelheim, Intermune, Actelion, Pfizer et GSK.

Références

- [1] Spagnolo P, du Bois RM, Cottin V. Rare lung disease and orphan drug development. *Lancet Respir Med* 2013;1:479–87.
- [2] Hennekam RC. Care for patients with ultra-rare disorders. *Eur J Med Genet* 2011;54:220–4.
- [3] Harari S, Cottin V, Humbert M. Global effort against rare and orphan diseases. *Eur Respir Rev* 2012;21:171–2.
- [4] Tambuyzer E. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:921–9.
- [5] du Bois JL. Rare lung diseases. Orphans no more? *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1157–8.
- [6] Gupta S, Bayoumi AM, Faughnan ME. Rare lung disease research: strategies for improving identification and recruitment of research participants. *Chest* 2011;140:1123–9.
- [7] Griggs RC, Batshaw M, Dunkle M, Gopal-Srivastava R, Kaye E, Krischer J, et al. Clinical research for rare disease: opportunities, challenges, and solutions. *Mol Genet Metab* 2009;96:20–6.
- [8] Spagnolo P, du Bois RM. Challenges in doing research into orphan diseases. In: Cottin V, Richeldi L, Cordier JF, editors. *Orphan lung diseases: a clinical guide to rare lung disease*. Springer; 2015 [in press].
- [9] Ayme S, Rodwell C. The European Union Committee of experts on rare diseases: three productive years at the service of the rare disease community. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:30.
- [10] Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023–30.
- [11] Cottin V, Archer F, Leroux C, Mornex JF, Cordier JF. Milestones in lymphangioleiomyomatosis research. *Eur Respir Rev* 2011;20:3–6.
- [12] Ingelfinger JR, Drazen JM. Patient organizations and research on rare diseases. *N Engl J Med* 2011;364:1670–1.
- [13] Aymé S, Kole A, Groft S. Empowerment of patients: lessons from the rare diseases community. *Lancet* 2008;371:2048–51.
- [14] Dunkle M, Pines W, Saltonstall PL. Advocacy groups and their role in rare diseases research. *Adv Exp Med Biol* 2010;686:515–25.
- [15] Cordier JF. The expert patient: towards a novel definition. *Eur Respir J* 2014;44:853–7.
- [16] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788–824.
- [17] King Jr TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083–92.
- [18] Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071–82.
- [19] Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranet J, Dalphin JC, et al. Recommandations pratiques pour le diagnostic et la prise en charge de la fibrose pulmonaire idiopathique. Élaborées par le Centre national de référence et les centres de compétence pour les maladies pulmonaires rares sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française. *Rev Mal Respir* 2013;30:879–902.
- [20] Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Siafakas NM. Pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: from the past to the future. *Eur Respir Rev* 2013;22:281–91.
- [21] Cottin V, Cadranet J, Crestani B, Dalphin JC, Delaval P, Israel-Biet D, et al. Management of idiopathic pulmonary fibrosis in France: a survey of 1244 pulmonologists. *Respir Med* 2014;108:195–202.
- [22] Cottin V. Current approaches to the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in Europe: the AIR survey. *Eur Respir Rev* 2014;23:225–30.
- [23] Cordier JF, Cottin V. Neglected evidence in idiopathic pulmonary fibrosis: from history to earlier diagnosis. *Eur Respir J* 2013;42:916–23.
- [24] Wuyts WA, Peccatori FA, Russell AM. Patient-centred management in idiopathic pulmonary fibrosis: similar themes in three communication models. *Eur Respir Rev* 2014;23:231–8.

V. Cottin*, J.-F. Cordier

UMR 754, service de pneumologie, Centre national de référence des maladies pulmonaires rares, université Claude-Bernard Lyon 1, université de Lyon, hôpitaux de Lyon, hôpital Louis-Pradel, Lyon 69677, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : vincent.cottin@chu-lyon.fr
(V. Cottin)

Reçu le 29 septembre 2014 ;

accepté le 4 octobre 2014

Disponible sur Internet le 30 octobre 2014